

**4,1-BENZOXAZEPIN-3-ACETIC DERIVATIVE AND ITS PRODUCTION**

**Patent number:** JP57035576  
**Publication date:** 1982-02-26  
**Inventor:** ASAKO NORIHIKO; MASUOKA YUTAKA; MABUCHI HIROSHI  
**Applicant:** TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD  
**Classification:**  
**- international:** A61K31/55; C07D267/14  
**- european:**  
**Application number:** JP19800099003 19800718  
**Priority number(s):** JP19800099003 19800718

**Report a data error here**

**Abstract of JP57035576**

**NEW MATERIAL:**4,1-Benzoxazepin-3-acetic derivatives of formula I [R, R1 are H, lower alkyl, phenyl; R2 is H, halogen, lower alkyl which may be substituted with nitro or hydroxyl groups, aralkyl, formula II (n is 1-3; R5, R6 are lower alkyl, heteroring forming along with adjacent nitrogen atom); ring A may be substituted with halogen, nitro, lower alkyl or lower alkoxy] or their salts or esters. **EXAMPLE:**1-Benzyl-7-chloro-3,5-dihydro-5-beta-phenyl-4,1-benzoxazepin-2(1H)-one-3-acetic ethyl ester. **USE:**They are used as a tranquilizer or synthetic intermediate of medicines. **PREPARATION:**A compound of formula III (R3 is H, lower alkyl; R4 is H, lower acyl) is subjected to ring-closing reaction and, when necessary, the product is hydrolyzed to give the compound of formula IV among compound of formula I.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-35576

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 267/14  
A 61 K 31/55

識別記号  
AAE

庁内整理番号  
7306-4C

⑭ 公開 昭和57年(1982)2月26日

発明の数 2  
審査請求 未請求

(全 20 頁)

⑮ 4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸誘導体  
およびその製造法

⑯ 特 願 昭55-99003

⑰ 出 願 昭55(1980)7月18日

⑱ 発 明 者 朝子典彦

長岡京市八条が丘1丁目4番地  
(7-304)

⑲ 発 明 者 舛岡豊

吹田市山田西1丁目23番A10-  
204号

⑳ 発 明 者 馬淵宏

高槻市宮野町3番4-311号

㉑ 出 願 人 武田薬品工業株式会社

大阪市東区道修町2丁目27番地

㉒ 代 理 人 弁理士 松居祥二

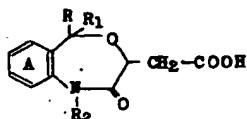
明 細 書

1. 発明の名称

4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸誘導体  
およびその製造法

2. 特許請求の範囲

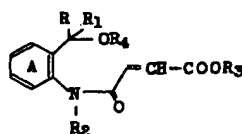
(1) 一般式



(式中、R および R<sub>1</sub> は同一または異なつて水素、低級アルキルまたはハロゲン、ニトロ、低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されていてもよいフェニルを、R<sub>2</sub> は水素、ハロゲン、ニトロもしくは水酸基で置換されていてもよい低級アルキル、アラルキルまたは式  $-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$  (式中、n は 1~3 の整数を、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> は同一または異なつて低級アルキルまたは隣接する炭素原子と共に形成する異項環を表わす。) で表わされる基をそれぞれ表わす。環 A はハロゲン、ニトロ、低級アルキルもしくは低級アルコキシで

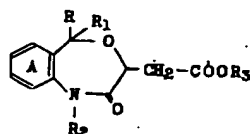
置換されていてもよい。) で表わされる 4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸誘導体その塩あるいはそのエステル。

(2) 一般式



(式中、R および R<sub>1</sub> は同一または異なつて水素、低級アルキルまたはハロゲン、ニトロ、低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されていてもよいフェニルを、R<sub>2</sub> は水素、ハロゲン、ニトロもしくは水酸基で置換されていてもよい低級アルキル、アラルキルまたは式  $-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$  (式中、n は 1~3 の整数を、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> は同一または異なつて低級アルキルまたは隣接する炭素原子と共に形成する異項環を表わす。) で表わされる基を、R<sub>3</sub> は水素または低級アルキル、R<sub>4</sub> は水素または低級アルキルをそれぞれ表わす。環 A はハロゲン、ニトロ、低級アルキルもしくは

低級アルコキシで置換されていてもよい。)で表わされる化合物を閉環反応に付し必要により加水分解することを特徴とする一般式



〔式中、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>および環Aは前記と同意義を有する。〕で表わされる4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸誘導体の製造法。

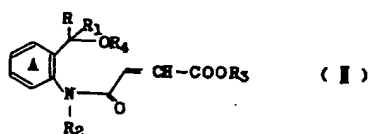
### 3 発明の詳細な説明

本発明は、精神安定剤として有用な4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸誘導体およびその製造法に関する。

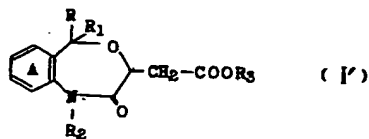
本発明者らは、有用な精神安定剤の探索を目的として種々研究したところ、3,5-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3-酢酸誘導体を有利に製造できる方法を見だし、このようにして得られた化合物は抗不安作用を主とした中枢作用、向精神作用を有すること

るいはそのエステルおよび

(2) 一般式 (I)



〔式中、R<sub>5</sub>は水素または低級アルキルを、R<sub>4</sub>は水素または低級アルキルをそれぞれ表わす。R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>および環Aは前記と同意義を有する。〕で表わされる化合物を閉環反応に付し必要により加水分解することを特徴とする一般式 (I')



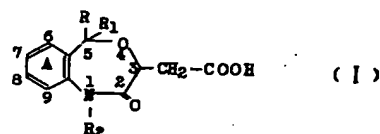
〔式中、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>および環Aは前記と同意義を有する。〕で表わされる4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸誘導体の製造法である。

上記一般式中、R、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>で表わされる低級アルキルとしては炭素数1~7のものが好

特開昭57- 35576 (2)

を見出し、これに基づいてさらに研究した結果、本発明を完成した。

本発明は、(I) 一般式 (I)



〔式中、RおよびR<sub>1</sub>は同一または異なつて水素、低級アルキルまたはハロゲン、ニトロ、低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されていてもよいフェニルを、R<sub>2</sub>は水素、ハロゲン、ニトロもしくは水酸基で置換されていてもよい低級アルキル、アラルキルまたは式  $-(CH_2)_n-R_6$  (式中、nは1~3の整数を、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は同一または異なつて低級アルキルまたは隣接する炭素原子と共に形成する員項環を表わす。)で表わされる基をそれぞれ表わす。環Aはハロゲン、ニトロ、低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されていてもよい。〕で表わされる4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸誘導体、その塩あ

ましくその例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、アリル (allyl)、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、1-メチルプロピル、シクロペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、シクロヘキシル、n-ヘプチル、シクロヘプチルなどが挙げられる。

R<sub>5</sub>で表わされる低級アルキルとしては、炭素数1~4のものが好ましく、その例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、アリル (allyl)、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられる。

R<sub>2</sub>で表わされるアラルキルとしては、たとえばベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピルなどが挙げられる。

R<sub>4</sub>で表わされる低級アルキルとしては、炭素数2~4のものが好ましく、その例としてはアセチル、プロピオニル、n-ブチリル、イソブチリルが挙げられる。

R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>で表わされる低級アルキルとし

ては、炭素数1~4のものが好ましく、その例としては、上記R<sub>3</sub>のそれらと同様のものが挙げられる。

R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> が隣接する窒素原子と共に形成する員環としては、5~6員のものが好ましく、その例としてはたとえば1-ピロリジニル、1-ピラゾリジニル、1-イミダゾリジニル、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、1-テトラゾリル、モルホリノ、ピペリジノ、1-ピペラジニルなどが挙げられる。

R および R<sub>1</sub> で表わされるハロゲンで置換されていてもよいフェニルにおけるハロゲン、R<sub>2</sub> で表わされるハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルにおけるハロゲン、および環Aに置換されていてもよいハロゲンとしては、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素が挙げられる。

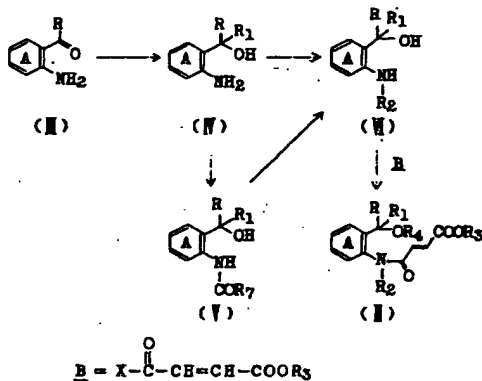
R および R<sub>1</sub> で表わされる低級アルキルで置換されていてもよいフェニルにおける低級アルキル、環Aに置換されていてもよい低級アルキルとしては、炭素数1~4のものが好ましく、その例とし

てはたとえばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。

R および R<sub>1</sub> で表わされる低級アルコキシで置換されていてもよいフェニルにおける低級アルコキシ、環Aに置換されていてもよい低級アルコキシとしては、炭素数1~4のものが好ましく、その例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなどが挙げられる。

本発明の原料物質となる化合物(Ⅱ)の製造は、種々の経路が考えられるが、たとえば下記の経路で製造することができる。なお、以下の式において、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> および n は前記と同意義を有する。

#### 経路 1.



まず化合物(Ⅱ)から化合物(Ⅳ)を得る反応は、通常の還元条件、たとえば水素化ホウ素ナトリウムによる還元、または接触還元により行なうことができる。さらに、化合物(Ⅱ)を、一般式  $R_1MgX$  ( $R_1$  は前記と同意義を有する。X は塩素または臭素を表わす) で表わされるグリニヤル試薬による反応に付し、 $R_1$  なる置換基を導入するとともに、対応するアルコール体(Ⅳ)を製造することができる。ついで化合物(Ⅳ)をア

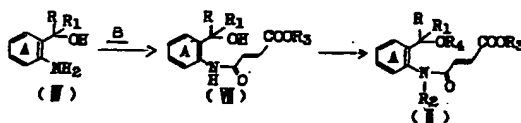
ルキル化して化合物(Ⅴ)とする反応では、化合物(Ⅴ)を酢酸溶液中で相当するカルボニル化合物(反応後R<sub>2</sub>を形成する。)と共に、水素化ホウ素ナトリウムの存在下に処理することにより、好収量で化合物(Ⅴ)を得ることができる。この場合のカルボニル化合物としては、たとえばアセトン(反応後に形成されるR<sub>2</sub> = イソプロピル)、ベンズアルデヒド(同R<sub>2</sub> = ベンジル)、メチルエチルケトン(同R<sub>2</sub> = sec-ブチル)、シクロヘキサノン(同R<sub>2</sub> = シクロヘキシル)、アセトフェノン(同R<sub>2</sub> = α-フェニルエチル)、クロロアセトアルデヒド(同R<sub>2</sub> = β-クロロエチル)、フェニルアセトアルデヒド(同β-フェニルエチル)などが挙げられる。

さらに、化合物(Ⅳ)から化合物(Ⅴ)とする方法としては、化合物(Ⅳ)をβ-アシル化して、水素化アルミニウムリチウム等を用いてアミドに還元する方法、化合物(Ⅳ)とし、ついで還元して化合物(Ⅴ)を得ることもできる。

つづいて、化合物(Ⅴ)を原料として化合物(Ⅱ)を製造する反応におけるアシル化剤としては、

一般式  $X-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-CH=CH-COOR_3$  (式中、Xはヘロゲン(例:塩素、臭素)を表わす。)式  $-COR_3$  (式中、 $R_3$ はアルキル(例:tert.ブチルまたはイソブチル)を表わす。)で表わされるアシル基、式  $-COOR_9$  (式中、 $R_9$ はアルキル(例:エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル)を表わす。)で表わされる基または式  $-O-\text{[環]}-$  で表わされる基を表わす。)で表わされるフマル酸モノエステルの反応性誘導体を用いる。反応性誘導体としては、酸ハライド、活性エステル、または酸無水物がよい。酸ハライドを用いる場合、反応は通常の塩基条件下で行ない、塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属塩、またはトリエチルアミン、ジメチルアニリンなどの有機塩基が用いられる。

## 経路 2.



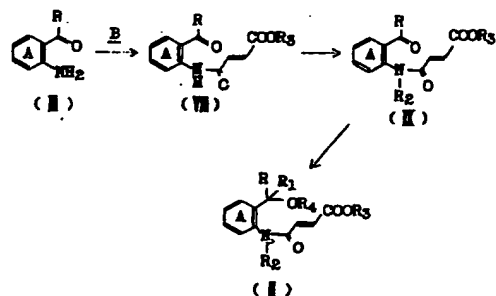
$R_2Z$  で表わされるアルキルハライドとしては、たとえばメチルヨード、メチルブロミド、メチルクロリド、エチルブロミド、ヒドロキシエチルクロリド、プロピルブロミド、エビクロルヒドリン、ヒドロキシプロピルブロミド、ブチルヨード、tert-ブチルブロミド、シクロペンチルクロリド、シクロヘキシルブロミド、アリル(allyl)ブロミド、2-ブチニルクロリドなどが、アラルキルハライドとしては、たとえば、 $\alpha$ -メチルベンジルプロミド、ベンジルプロミドなどが、さらにN-置換アミノアルキルハライドとしては、ジメチルアミノメチルヨード、ジメチルアミノエチルクロリド、ジメチルアミノプロピルブロミド、ジエチルアミノメチルブロミド、ジエチルアミノエチルクロリド、モルホリノエチルブロミド、ピペリジノプロピルブロミドなどが用いられる。この酸塩基を用いてもよく、酸塩基としてはたとえば炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属類と相間移動触媒との組合せたもの、あるいは水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、

前記の経路1で得られる化合物(II)を、フマル酸モノエステルの反応性誘導体を用いてアシル化し、化合物(III)を得る。化合物(III)から化合物(IV)へのアシル化は、経路1における化合物(II)から化合物(III)へのアシル化と同様の操作で行なうことができる。化合物(IV)はそのまゝ閉環反応に供し、本発明の目的化合物(I)( $R_2=H$ )を合成することもできる。化合物(IV)をN-アルキル化する場合、水酸基をアセチル化して保護する方が、副反応を抑え、反応の収率を上げる上で望ましい。アセチル化は、通常用いられるアルコールのアセチル化の条件を用いればよく、たとえば無水酢酸-ピリジン、またはアセチルクロリド-アルカリ溶液で行なう。化合物(IV)のアルキル化による化合物(III)への誘導は、通常一般式  $R_2Z$  (式中、 $R_2$ は低級アルキル、アラルキル、式  $(CH_2)_n-H$  ( $n=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30$ )で表わされるアルキル化剤、アラルキル化剤、N-置換アミノアルキル化剤等を用いることにより行なわれる。

カリウムアミド、ナトリウムあるいはカリウム、メトキシド、または-エトキシド、カリウム tert.ブトキシドなどが挙げられる。

溶媒としては、特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、メチレンクロリド、クロロホルム、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられる。

## 経路 3.



化合物(II)をフマル酸モノエステルの反応性

誘導体Ⅲでアシル化して化合物(Ⅵ)とした後、

アルキル化して化合物(Ⅶ)とする。化合物(Ⅶ)は、化合物(Ⅵ)から化合物(Ⅶ)への変換と同様の操作(Ⅶ)のカルボニル基を最後に還元して化合物(Ⅷ)

を製造する。本経路において、化合物(Ⅶ)から化合物(Ⅷ)への反応は経路1における化合物(Ⅵ)から化合物(Ⅷ)へと同様の操作を用いて行なうことができる。また化合物(Ⅵ)から化合物(Ⅶ)への $\alpha$ -アルキル化は、経路2における化合物(Ⅵ)から化合物(Ⅷ)への反応と同様の操作により行なうことができる。

この様にして得られた化合物(Ⅷ)を閉環して4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸誘導体(Ⅰ')を製造する。閉環反応は、通常塩基の存在下に行なわれる。

該塩基としては、たとえば、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機アルカリ金属塩、あるいは、これらと相関移動触媒(たとえば、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムフルオリドなど)とを組み合わせ

ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属類を用い、水または、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒と水との混合溶媒中で行なわれる。通常、化合物(Ⅰ') 1モルに対し、約0.1~約1.0モルの塩基を用い、約-5℃~約30℃の反応温度で行なわれる。

また、化合物(Ⅰ')において $R_2$ が水素の場合、1位への炭化水素基導入反応により、低級アルキル基、アラルキル基、 $\alpha$ -置換アミノアルキル基を導入することができる。本炭化水素残基導入反応は、原料化合物(Ⅰ)の製造について記載した経路2の化合物(Ⅵ)から化合物(Ⅷ)への反応と同様の操作により行なうことができる。

以上のようにして製造された4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸誘導体(Ⅰ')は、たとえば、濃縮、抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶などを行なうことにより、高純度のものとして採取することができる。

また、化合物(Ⅰ')において $R_2$ が水素の化合

物、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどの有機アミン類、ナトリウム-またはカリウムメトキシド、ナトリウム-またはカリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムまたはカリウムアミド、アルミナ、シリカゲルなどが挙げられる。

通常の反応条件としては、化合物(Ⅰ) 1モルに対して、塩基約0.1~約5モル用いて行なう。反応に用いる溶媒としては特に限定されないが、たとえば水、メタノール、エタノール、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロルメタン、テトラヒドロフランなどの中から選ばれる。反応温度は約-10℃~約80℃の間で選ばれるが、好ましくは約0℃~約30℃で行なわれる。この様にして得られた化合物(Ⅰ')は必要により3位のエステルを加水分解して遊離の3-酢酸誘導体を得ることができる。

加水分解は、塩基として炭酸カリウム、水酸化

カルシウムは、塩として得ることもできる。塩としては、たとえばナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウムなどとの無機塩、トリエチルアミン、 $N,N$ -ジベンジルアミン、 $N$ -メチル- $N$ -ベンジルアミンなどとの有機アミン塩などが挙げられる。塩として得るには、たとえば化合物(Ⅰ')において $R_2$ が水素の化合物を通常の方法たとえば、メタノール、エタノール、エーテル、アセトン、酢酸エチルなどの溶媒に溶かし、上記の塩を形成するのに必要な塩基、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの苛性アルカリまたは相当する有機アミン類を等モル量加えることによつて塩として得ることができる。エステルとしては、3位が $-CH_2-COOR_3$ の基となる化合物が挙げられる。かくして得られる化合物(Ⅰ)は、哺乳動物(例、マウス、人)に対し抗不安作用を示すので、精神安定剤として有用である。化合物(Ⅰ)のうち、たとえば、1-ベンジル-7-クロル-3, 5-ジヒドロ-5 $\beta$ - $\beta$ -フエニル-4, 1-ベンゾオキサゼピン-2(1 $H$ )-オン-3 $\beta$ -酢酸エステル、あるいは1-ベンジル-7-クロル-3,

5-ジヒドロ-5 $\beta$ -フェニル-4, 1-ベンゾ  
オキサゼピン-2 (1H)-オン-3 $\alpha$ -酢酸エ  
チルは、絶水した雄性ラット(7週令, 175~  
210g)を用いた抗不安作用を決定するコンフ  
リクト法[ボーグルら, サイコファルマコロギア  
(Psychopharmacologia), 21巻, 1頁,  
1970年]において、20mg/kg(アラビア  
ゴム懸濁, 投与容量0.2ml/100g体重)以  
上の腹腔内投与により抗不安作用を示す。

また、本発明の化合物(Ⅰ)のうちたとえ1  
-ベンジル-7-クロロ-3, 5-ジヒドロ-5  
 $\beta$ -フェニル-4, 1-ベンゾオキサゼピン-2  
(1H)-オン-3 $\beta$ -酢酸エチル, 1-ベンジ  
ル-7-クロロ-3, 5-ジヒドロ-5 $\beta$ -フェ  
ニル-4, 1-ベンゾオキサゼピン-2 (1H)  
-オン-3 $\alpha$ -酢酸エチル, 7-クロロ-3, 5  
-ジヒドロ-1-エチル-5 $\beta$ -フェニル-4,  
1-ベンゾオキサゼピン-2 (1H)-オン-3  
 $\beta$ -酢酸エチル, 7-クロロ-3, 5-ジヒド  
ロ-1-エチル-5 $\beta$ -フェニル-4, 1-ベンジ

オキサゼピン-2 (1H)-オン-3 $\alpha$ -酢酸エ  
チル, 7-クロロ-3, 5-ジヒドロ-1-シク  
ロヘキシル-5 $\beta$ -フェニル-4, 1-ベンゾオ  
キサゼピン-2 (1H)-オン-3 $\beta$ -酢酸エチ  
ル, 7-クロロ-3, 5-ジヒドロ-1-シクロ  
ヘキシル-5 $\beta$ -フェニル-4, 1-ベンゾオキ  
サゼピン-2 (1H)-オン-3 $\alpha$ -酢酸エチル  
をマウスに500mg/kg当り経口投与したところ、  
死亡例を認めないので、化合物(Ⅰ)の毒性は低  
いと考えられる。

本発明による化合物(Ⅰ)を、たとえば弱な  
精神安定剤として用いるには、常套手段より薬  
理的に許容し得る担体とともに、錠剤、粉末剤な  
どとして経口的に、該化合物の量として1日約5  
~20mg/kgとなるように、神経症状の不安や緊  
張の治療を目的として、上記哺乳動物に投与する  
ことができる。

また、化合物(Ⅰ)は有用な医薬を合成する中  
間体としても有用である。

以下に実施例を挙げて、本発明をさらに具体的

に説明する。

なお実施例中、5位に置換基を有する誘導体で  
は、3位と5位とに不斉炭素が存在することによ  
り、化合物の種類によつては2種のラセミのジア  
ステレオマーが得られることがある。この場合両  
ジアステレオマーそれぞれを、たとえば炭酸カリ  
ウム-アルコールの様な条件下に室温で放置した  
場合、経時的にどちらからも同じ割合の平衡混合  
物に達し、一方が他方に比較して何倍かの量比(  
デンストメーターで定量)で存在する。このこと  
から、ジアステレオマーの一方は他方にくらべて  
熱力学的に安定であることがわかる。7員環化合  
物、特にベンゾジアゼピン系化合物の構造につい  
ては、X線結晶解析でその立体構造が明らかにさ  
れているものが多いが、通常ボート(boat)型  
をとっている。そこで本発明化合物4, 1-ベン  
ゾオキサゼピン-3-酢酸誘導体の立体構造をボ  
ート型と仮定して、分子の安定性を分子模型から  
検討し、3位と5位の置換基の関係がcis と  
trans の両方考えられるが、trans の方がよ

り安定であると推定した。かかる理由から、両ジ  
アステレオマーを表示する際、一般的により安定  
な化合物をtrans として3 $\alpha$ , 5 $\beta$ で、より不  
安定な化合物をcis として3 $\beta$ , 5 $\beta$ で表示す  
る。

実施例1

3, 5-ジヒドロ-1-メチル-4, 1-ベン  
ゾオキサゼピン-2 (1H)-オン-3-酢酸エ  
チルの製造

6) N-メチルアントラニル酸12.0gをエー  
テル中、水素化リチウムアルミニウム7.2gで  
還元して得られる2-メチルアミノベンジルアル  
コールの粗製物11.4g、炭酸水素ナトリウム  
8g、メチレンクロリド150mlの懸濁液に、氷  
冷下、かきまぜながら、フマル酸クロリドモノエ  
チルエステル13.0gを滴下する。室温で1時  
間かきまぜた後、反応液を水洗し、硫酸ナトリウ  
ムで乾燥後、濃縮し、残留物をイソプロピルエー  
テルで処理して3-(N-(2-ヒドロキシメチ  
ルフェニル)-N-メチルカルバモイル)アクリ

ル酸エチルの結晶11.0gを得る。イソプロピルエーテルから再結晶する。

融点 77~79℃

元素分析値  $C_{14}H_{17}NO_4$

計算値: C 63.86; H 6.51; N 5.32

実験値: C 63.86; H 6.35; N 5.22

ここで得られた結晶9.6gをエタノール100mlに溶解し、炭酸カリウム1.0gを加えて、室温で1時間かきまぜた後、濃縮し、水を加えて酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、残留物をイソプロピルエーテルで処理して3,5-ジヒドロ-1-メチル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの結晶8.7gを得る。

融点 80~81℃

元素分析値  $C_{14}H_{17}NO_4$

計算値: C 63.86; H 6.51; N 5.32

実験値: C 63.79; H 6.38; N 5.40

(b) 3-[(2-ヒドロキシメチルフェニル)カルバモイル]アクリル酸エチル13.0g、ピリ

1735(-OAc), 1720(-COOEt), 1660

(>N-CO-)

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta$   $CDCl_3$  ppm

1.22(3H, 三重線,  $-CH_2CH_3$ ), 2.02(3H, 一重線, OAc), 3.33(3H, 一重線,  $>N-CH_3$ ), 5.01(2H, 一重線,  $-CH_2-OAc$ ), 6.4~7.5(6H, 多重線,  $-CH=CH-$ と芳香環水素)

質量スペクトル:

(m/e) 305( $M^+$ )

ここで得られた油状物150mgのエタノール30ml溶液に、炭酸カリウム35mgを加え、室温で、1.5時間かきまぜる。反応液を濃縮後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥後、溶媒を留去して、残留物をイソプロピルエーテルで処理すれば、3,5-ジヒドロ-1-メチル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの結晶130mgを得る。本品の融点、薄層クロマトグラフィーのRf値は実施例/(a)で得られたもののそれらと一致する。

特開昭57-35576(7)

ジン80ml溶液に無水酢酸15mlを加え、室温で30分間反応後、反応液を濃縮し、残留物に水を加えて析出する結晶をろ取すると、3-[(2-アセトキシメチルフェニル)カルバモイル]アクリル酸エチル14.5gを得る。エタノールから再結晶する。

融点 106~107.5℃

元素分析値  $C_{15}H_{17}NO_5$

計算値: C 61.85; H 5.88; N 4.81

実験値: C 61.76; H 5.95; N 4.74

ここで得られた結晶290mgを、氷冷下、かきまぜながら、水酸化ナトリウム26mg、ジメチルホルムアミド6mlの懸濁液に加える。室温で10分間かきまぜた後、再び水冷し、ヨウ化メチル0.08mlを加える。水水にわけ、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥後、溶媒を留去して3-[(N-(2-アセトキシメチルフェニル)-N-メチルカルバモイル]アクリル酸エチルの油状物300mgを得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu_{max}^{Neat} cm^{-1}$

実施例2

1-(2-ジエチルアミノエチル)-3,5-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-2-(1H)-オン-3-酢酸エチルの製造

3-[(2-アセトキシメチルフェニル)カルバモイル]アクリル酸エチル(実施例/(a)参照)2.9gとN,N-ジエチルアミノエチルクロリド2.0gから、実施例/(b)と同様の方法により、3-[(N-(2-アセトキシフェニル)-N-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル]アクリル酸エチルの油状物4gを得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu_{max}^{Neat} cm^{-1}$

1735(-OAc), 1720(-COOEt), 1660

(>N-CO-)

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta$   $CDCl_3$  ppm

0.96(6H, 三重線,  $-N(CH_2-CH_3)_2$ ), 1.22(3H, 三重線,  $-CH_2-CH_3$ ), 2.02(3H, 一重線, OAc), 5.04(2H, 一重線,  $-CH_2-OAc$ ), 6.53と6.86(2H, 二つの二重線,  $-CH=CH-$ ), 7.0~7.6(4H, 多重線

・芳香環水素)

質量スペクトル:

( $m/e$ ) 890 ( $M^+$ )

ここで得られた油状物4gから、実施例10と同様の方法により、1-(2-ジエチルアミノエチル)-3,5-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの油状物3.1gを得る。これをシユウ酸塩として結晶化し、エタノールから再結晶して目的物3.1gを得る。

融点 148~149℃

元素分析値  $C_{19}H_{28}N_2O_4 \cdot C_2H_2O_4$

計算値: C 57.52; H 6.90; N 6.39

実験値: C 57.55; H 6.95; N 6.36

実施例3

3,5-ジヒドロ-1-イソプロピル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの製造  
2-アミノベンジルアルコール4.3g、アセトン5ml、酢酸50ml溶液に、氷冷下、かきまぜ

温で1時間かきまぜる。反応液を濃縮し、水を加えて酢酸エチルで抽出、乾燥後、溶媒を留去する。残留物をイソプロピルエーテルで処理して3.5-ジヒドロ-1-イソプロピル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの結晶6.0gを得る。

融点 100~101.5℃

元素分析値  $C_{16}H_{21}NO_4$

計算値: C 65.95; H 7.27; N 4.81

実験値: C 65.98; H 7.30; N 4.91

実施例4

1-シクロヘキシル-3,5-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの製造

実施例3における出発原料のアセトンの代わりシクロヘキサンを用い、実施例3と同様の操作により2-シクロヘキシルアミノベンジルアルコールを油状物として得る。

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta$   $CDCl_3$  ppm

0.9~2.2(10H, 多重線,  $(-CH_2)_6-$ ),

特開昭57-35576(ヒ)

ながら水素化ホウ素ナトリウム2.2gを少しずつ加える。水を加えた後、アルカリ水で中和し、酢酸エチルで抽出、乾燥する。溶媒を留去して、油状の2-イソプロピルアミノベンジルアルコール6gを得る。ここで得られた油状物6g、シクロメタン/80mlの溶液に、炭酸水素ナトリウム3gを加え、氷冷下、かきまぜながら、フマル酸クロリドモノエチルエステル4.9gを滴下する。室温で1時間かきまぜた後、反応液を水洗、乾燥後、濃縮し、残留物をイソプロピルエーテルで処理して3-[N-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-N-イソプロピルカルバモイル]アクリル酸エチルの結晶6.7gを得る。イソプロピルエーテルから再結晶する。

融点 87~88℃

元素分析値  $C_{16}H_{21}NO_4$

計算値: C 65.95; H 7.27; N 4.81

実験値: C 65.86; H 7.15; N 5.02

ここで得られた結晶6.7gをエタノール70mlに溶解し、炭酸カリウム640mgを加えて、温

3.0~3.5(1H, 多重線,  $>NH-CH<$ ),

4.52 (2H, 一重線,  $-\underline{CH_2OH}$ ),

6.4~7.3(4H, 多重線, 芳香環水素)

質量スペクトル

( $m/e$ ) 205 ( $M^+$ )

ここで得られた油状物を用い、実施例3と同様の操作により3-[N-シクロヘキシル-N-(2-(2-ヒドロキシメチル)フェニル)カルバモイル]アクリル酸エチルを得る。

融点 103~104℃

元素分析値  $C_{19}H_{25}NO_4$

計算値: C 68.86; H 7.60; N 4.23

実験値: C 68.79; H 7.72; N 4.25

得られた化合物を実施例3と同様の操作に付し10目的物を得る。

融点 79~80℃

元素分析値  $C_{19}H_{25}NO_4$

計算値: C 68.86; H 7.60; N 4.23

実験値: C 68.59; H 7.46; N 4.24

26 実施例5

3,5-ジヒドロ-1-(2-フェニルエチル)-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの製造

実施例3における出発原料のアセトンの代わり  
にフェニルアセトアルデヒドの50%フタル酸ジ  
エチル溶液を用い、実施例3と同様の操作により  
2-(2-フェニルエチル)アミノベンゾアル  
コールの油状物を得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$

3500~3200(OHとNH)

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  ppm

2.9(2H, 三重線,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{ph}$ ),

3.4(2H, 三重線,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{ph}$ ),

4.5(2H, 一重線,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 6.6

~7.6(9H, 多重線, 芳香環水素)

ここで得られた油状物を用い、実施例3と同様  
の操作により3-(N-(2-ヒドロキシメチル  
フェニル)-N-(2-フェニルエチル)カルバ  
モイル)アクリル酸エチルを得る。

融点 81~82℃

実施例3における出発原料のアセトンの代わり  
に、クロロアセトアルデヒドの50%水溶液を用  
い、実施例3と同様の操作により、2-(2-ク  
ロロエチル)アミノベンゾアルコールの油状物  
を得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$

3200~3500(OHとNH)

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  ppm

3.3~3.7(4H, 多重線,  $\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ),

4.53(2H, 一重線,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 6.4~

7.3(4H, 多重線, 芳香環水素)

ここで得られた油状物を用い、実施例3と同様  
の操作により3-(N-(2-クロロエチル)-  
N-(2-( $\alpha$ -ヒドロキシメチル)フェニル)  
カルバモイル)アクリル酸エチルを油状物として  
得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$

3400( $-\text{OH}$ ), 1720( $-\text{COOEt}$ ), 1660

( $>\text{HCO}-$ )

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  ppm

元素分析値  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4$

計算値: C 71.37; H 6.56; N 3.96

実験値: C 71.41; H 6.51; N 4.05

得られた化合物を実施例3と同様の操作に付し  
目的物を得る。

無色油状物

赤外吸収スペクトル:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$

1730( $-\text{COOEt}$ ), 1660( $>\text{H}-\text{CO}-$ )

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  ppm

1.20(3H, 三重線,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 2.4~

3.3(4H, 多重線,  $-\text{CH}_2\text{COOEt}$  と  $-\text{CH}_2-\text{ph}$ ), 4.26 と 4.47(2H, 二つの

二重線,  $-\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.9~7.5(9H, 多重線

, 芳香環水素)

質量スペクトル:

( $m/e$ ) 353( $M^+$ )

実施例4

1-(2-クロロエチル)-3,5-ジヒドロ  
-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オ  
ン-3-酢酸エチルの製造

1.21(3H, 三重線,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 3.

4~3.9(4H, 多重線,  $-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Cl}$

), 4.53(2H, 一重線,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ),

6.52 と 6.84(2H, 二つの二重線,

$-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 6.9~7.7(4H, 多重線,

芳香環水素)

質量スペクトル:

( $m/e$ ) 311( $M^+$ )

得られた化合物を実施例3と同様の操作に付し  
目的物を得る。

融点 78~79℃

元素分析値  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{Cl}$

計算値: C 57.79; H 5.82; N 4.49

実験値: C 57.77; H 5.70; N 4.46

実施例5

1-ベンジル-7-クロロ-3,5-ジヒドロ  
-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オ  
ン-3-酢酸エチルの製造

5-クロロアントラニル酸17.2gを水素化

リチウムアルミニウム7.6gで還元して、2-

アミノ-5-クロロベンジルアミノ-5-クロロベンジルの結晶1  
4.4gを得る。

融点 109~110℃

元素分析値  $C_7H_8NOCl$

計算値: C 53.34; H 5.12; N 8.89

実験値: C 53.37; H 5.01; N 8.88

ここで得られた結晶3.2gとベンズアルデヒ  
ド2.4mlから、実施例3と同様な方法により、  
2-ベンジルアミノ-5-クロロベンジルアミノ  
-5-クロロベンジルの結晶3.6gを得る。

融点 59~61℃

元素分析値  $C_{14}H_{14}NOCl$

計算値: C 67.88; H 5.70; N 5.65

実験値: C 67.81; H 5.64; N 5.61

ここで得られた結晶3.4gから、実施例3と  
同様な方法により、3-( $\beta$ -ベンジル- $\beta$ -  
(2-ヒドロキシメチルフェニル)カルバモイル)  
アクリル酸エチルの粗製油状物を得、シリカゲル  
カラムクロマトグラフィー(トルエン-酢酸エ  
チル)で精製して、無色油状物4.5gを得る。

7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-イソプロ  
ピル-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼ  
ピン-2(1H)-オン-3 $\alpha$ -酢酸エチルをよ  
び7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-イソプロ  
ピル-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼ  
ピン-2(1H)-オン-3 $\beta$ -酢酸エチルの製  
造

4-クロロ-2-( $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)  
アニリン5gを、氷酢酸50mlに溶解し、アセト  
ン3.14mlを加え、氷冷下にかきまぜながら水  
素化ホウ素ナトリウム2.44gを、約30分間  
に加える。反応液を氷水中にあげて、酢酸エチル  
で抽出し、有機層を希水酸化ナトリウム水溶液で  
3回洗った後、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥する。  
溶媒を留去すると、 $\beta$ -イソプロピル-4-クロ  
ロ-2-( $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)アニリン5  
.2gを得る。 $\beta$ -ヘキサンから再結晶する。

融点 57~58℃

元素分析値  $C_{16}H_{16}NOCl$

計算値: C 69.68; H 5.58; N 5.08;

赤外吸収スペクトル:  $\nu_{max}^{KBr}$

3400(-OH), 1720(-COOEt), 1660

(>N-CO-)

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta_{CDCl_3}$

1.22(3H, 三重線,  $-CH_2-CH_3$ ), 4.

23(2H, 一重線,  $-CH_2-OH$ ), 4.57と

5.17(2H, 二つの二重線,  $>N-CH_2-ph$ )

, 6.32と6.88(2H, 二つの二重線,

$-CH=CH-$ ), 7.0~7.6(8H, 多重線,

芳香環水素)

ここで得られた油状物4.4gから、実施例3  
と同様な方法により、1-ベンジル- $\beta$ -クロロ  
-3,5-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピ  
ン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの結晶4  
.0gを得る。

融点 107~109℃

元素分析値  $C_{20}H_{20}NO_4Cl$

計算値: C 64.25; H 5.39; N 3.75

実験値: C 64.56; H 5.40; N 3.90

実施例5

Cl 12.86

実験値: C 69.87; H 6.64; N 4.98;

Cl 12.62

ここで得られた結晶5gをジクロロメタン10  
0mlに溶解し、炭酸水素ナトリウム4gを加え、  
氷冷下にかきまぜながら、フマル酸クロリドモノエ  
チルエステル3.5g、ジクロロメタン5mlの溶  
液を約40分間で滴下する。反応液を水洗、硫酸  
ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去すると、3-( $\beta$ -  
4-クロロ-2-( $\alpha$ -ヒドロキシベンジ  
ル)フェニル)- $\beta$ -イソプロピルカルバモイル  
)アクリル酸エチルの結晶6.4gを得る。酢酸  
エチルから再結晶する。

融点 138~140℃

元素分析値  $C_{22}H_{24}NO_4Cl$

計算値: C 65.75; H 6.02; N 3.49;

Cl 8.82

実験値: C 65.87; H 6.09; N 3.33;

Cl 8.89

ここで得られた結晶4gを、エタノール60ml

に溶解し、炭酸カリウム0.95gを加え、室温で3時間かきまぜる。反応液を濃縮し、水を加え酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル150gを用いてカラムクロマトグラフィーで分離する。トルエン-酢酸エチル(100:1)で溶出すると、はじめに溶出された部分から、7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-イソプロピル-5β-フェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3β-酢酸エチル1.6gを得る。酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶する。

融点 128~130℃

元素分析値  $C_{22}H_{24}NO_4Cl$

計算値: C 65.75; H 6.02; N 3.49;  
Cl 8.82

実験値: C 65.69; H 6.11; N 3.56;  
Cl 8.64

ついで、3β,5β体と、3α,5β体との混合物を油状物として1.0g得る。

つぎにトルエン-酢酸エチル(20:1)で溶

(*α*-ヒドロキシベンジル)アニリンを得る。

融点 110~112℃

元素分析値  $C_{19}H_{22}NOCl$

計算値: C 72.25; H 7.02; N 4.44;  
Cl 11.23

実験値: C 72.46; H 6.96; N 4.31;  
Cl 11.34

ここで得られた化合物を用い、実施例と同様の操作により3-(*N*-(4-クロロ-2-(*α*-ヒドロキシベンジル)フェニル)-*N*-シクロヘキシルカルバモイル)アクリル酸エチルを得る。

融点 63~64℃

質量スペクトル

(*m/e*) 441.443 ( $M^+$ )

得られた化合物を実施例と同様の操作に付し目的物を得る。

3β,5β体

融点 114~116℃

元素分析値  $C_{25}H_{28}NO_4Cl$

計算値: C 67.94; H 6.39; N 3.17;

出すると、7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-イソプロピル-5β-フェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3α-酢酸エチル1.0gを得る。

油状物

赤外吸収スペクトル:  $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$

1735(-COOEt), 1660(>N-CO-)

質量スペクトル:

(*m/e*) 401.403 ( $M^+$ )

実施例9

7-クロロ-1-シクロヘキシル-3,5-ジヒドロ-5β-フェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3α-酢酸エチル、および7-クロロ-1-シクロヘキシル-3,5-ジヒドロ-5β-フェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3β-酢酸エチルの製造

実施例における出発原料のアセトンの代わりにシクロヘキサノンを用い、実施例と同様の操作により*N*-シクロヘキシル-4-クロロ-2-

Cl 8.02

実験値: C 67.98; H 6.38; N 3.18;

Cl 7.99

なお3α,5β体は3β,5β体との混合物として得られる。

実施例10

1-ベンジル-7-クロロ-3,5-ジヒドロ-5β-フェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3α-酢酸エチルおよび1-ベンジル-7-クロロ-3,5-ジヒドロ-5β-フェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3β-酢酸エチルの製造

実施例における出発原料のアセトンの代わりにベンズアルデヒドを用い、実施例と同様の操作により*N*-ベンジル-4-クロロ-2-(*α*-ヒドロキシベンジル)アニリンを得る。

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta_{CDCl_3+D_2O}$

4.26(2H, 一重線,  $-CH_2ph$ ),

5.80(1H, 一重線,  $>CHOH$ )

ここで得られた化合物を用い、実施例と同様の

の操作により 3-( $\eta$ -ペンジル- $\eta$ -(4-クロロ-2-( $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)フェニル)カルバモイル)アクリル酸エチルを得る。

融点 140~143℃

元素分析値  $C_{19}H_{18}ClNO_4$

計算値: C 63.42; H 5.04; N 3.89;

Cl 9.85

実験値: C 63.54; H 5.01; N 4.15;

Cl 10.22

得られた化合物を実施例 5 と同様の操作に付し、目的物を得る。

3 $\alpha$ ,5 $\beta$ 体

融点 116℃

元素分析値  $C_{26}H_{24}NO_4Cl$

計算値: C 69.40; H 5.37; N 3.11;

Cl 7.88

実験値: C 69.31; H 5.19; N 3.07;

Cl 8.01

3 $\beta$ ,5 $\beta$ 体

融点 117℃

酸エチル 5.6 g を得る。

元素分析値  $C_{19}H_{16}NO_4Cl$

計算値: C 63.78; H 4.51; N 3.91;

Cl 9.91

実験値: C 63.73; H 4.37; N 4.24;

Cl 10.26

質量スペクトル:

( $m/e$ ) 357, 359 ( $M^+$ )

ここで得られた結晶 6.2 g を、ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、これに水素化ナトリウム 0.93 g (50%オイル) を加え、室温で約 30 分かきまぜながら、ヨウ化メチル 1.8 ml を 10 分間に滴下する。滴下後、1 時間かきまぜる。水に於けてエーテルで抽出し、抽出液を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去すると、3-( $\eta$ -(2-ペンゾイル-4-クロロフェニル)- $\eta$ -メチルカルバモイル)アクリル酸エチルの油状物 5.4 g を得る。

赤外線吸収スペクトル:  $\nu_{max}^{KBr}$   $cm^{-1}$

1720 ( $COOEt$ ), 1660 ( $>NCO$ )

特開昭 57- 35576(12)

元素分析値  $C_{26}H_{24}NO_4Cl$

計算値: C 69.40; H 5.37; N 3.11;

Cl 7.88

実験値: C 69.42; H 5.33; N 3.04;

Cl 8.03

実施例 7

7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-メチル-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ペンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3 $\alpha$ -酢酸エチル、および 7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-メチル-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ペンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3 $\beta$ -酢酸エチルの製造

2-アミノ-5-クロロベンゾフェノン 5 g をジクロロメタン 50 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 4 g を加え、氷冷下でかきまぜながら、フマル酸クロリドモノエチルエステル 3.5 g、ジクロロメタン 5 ml の溶液を約 30 分間に滴下する。加え終つた後、反応液を水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去すると、3-(2-ペンゾイル-4-クロロフェニルカルバモイル)アクリル

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta_{CCl_4}$  ppm

3.20 (3H, 一重線,  $>N-CH_3$ )

本品 5.4 g をメタノール 50 ml に溶解し、氷冷下かきまぜながら水素化ホウ素ナトリウムを少しずつ加える。薄層クロマトグラフィーで反応を追跡し、原料が消失したところで反応液を濃縮する。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ついで溶媒を留去して得られる油状物をエタノール 80 ml に溶解する。本溶液に炭酸カリウム 2.3 g を加え、室温で 3 時間かきまぜる。反応液を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去すると、7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-メチル-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ペンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3 $\alpha$ -酢酸エチルの結晶を得る。酢酸エチルから再結晶する。

融点 182~184℃

元素分析値  $C_{20}H_{20}NO_4Cl$

計算値: C 64.25; H 5.39; N 3.75;

Cl 9.49

実験値: C 64.11; H 5.43; N 3.72;

Cl 9.97

結晶母液を、シリカゲル50gを用いてカラムクロマトグラフィーで分離すると、トルエン-酢酸エチル(40:1)で溶出される部分から、まず3 $\alpha$ ,5 $\beta$ 体と3 $\beta$ ,5 $\beta$ 体との混合物0.5gを得る。ついで3 $\beta$ ,5 $\beta$ 体の結晶0.5gを得る。

融点 98~99℃

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>Cl

計算値: C 64.25; H 5.39; N 3.75;

Cl 9.49

実験値: C 64.11; H 5.18; N 3.75;

Cl 9.43

## 実施例/2

7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-エチル-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3 $\alpha$ -酢酸エチル、および7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-エチル-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(

質量スペクトル:

(m/e) 387.389(M<sup>+</sup>)3 $\alpha$ ,5 $\beta$ 体

油状物

赤外吸収スペクトル:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>

1730(-COOEt), 1660(&gt;NCO-)

## 実施例/3

7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-(2-フェニルエチル)-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3 $\alpha$ -酢酸エチル、および7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-(2-フェニルエチル)-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3 $\beta$ -酢酸エチルの製造

4-クロロ-2-( $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)アニリン4gをジクロロメタン50mlに溶解し、炭酸水素ナトリウム3gを加え、氷冷下かきまぜながら、フェニルアセチルクロリド3.1gを20分間に滴下する。反応液を水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去すると、H-フェニル

1H)-オン-3 $\beta$ -酢酸エチルの製造

実施例/1の第二工程で用いられるヨウ化メチルの代わりに、ヨウ化エチルを用い、実施例/1と同様の操作により3-(H-(2-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-H-エチルカルバモイル)アクリル酸エチルを油状物として得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>

1720(-COOEt), 1660(&gt;NCO-)

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta_{\text{CCl}_4}$  ppm1.12(3H, 三重線, H-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)3.40(2H, 多重線, H-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

得られた化合物を実施例/1と同様の操作に付し目的物を得る。

3 $\beta$ ,5 $\beta$ 体

融点 106~107℃

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>Cl

計算値: C 65.03; H 5.72; N 3.61;

Cl 9.14

実験値: C 65.12; H 5.79; N 3.59;

Cl 8.92

アセチル-4-クロロ-2-( $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)アニリンの結晶5.4gを得る。

融点 138~140℃

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>Cl

計算値: C 71.68; H 5.16; N 3.98;

Cl 10.08

実験値: C 71.82; H 5.26; N 3.98;

Cl 10.37

質量スペクトル:

(m/e) 463.465(M<sup>+</sup>)

ついで、水素化アルミニウムリチウム1.2gを、無水エーテル80mlに懸濁させ、かきまぜながら加熱還流する。本懸濁液へ上で得られた結晶4gのエーテル溶液を滴下する。3時間反応後、反応液を氷冷し、酢酸エチル8mlで分解し、水1.3ml、15%水酸化ナトリウム水溶液1.3ml、水4mlの順で加えた後、析出する無機物をろ過する。ろ液を減圧留去すると、H-(2-フェニルエチル)-4-クロロ-2-( $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)アニリンの油状物4gを得る。

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta$   $\text{CCl}_4$   
ppm

2.62 (2H, 多重線,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ),

3.18 (2H, 多重線,  $-\text{HCH}_2\text{Ph}$ ),

5.40 (1H, 一重線,  $-\text{CHOH}$ )

ここで得られた油状物4gをジクロロメタン100mlに溶解し、炭酸水素ナトリウム3gを加え、氷冷下かきまぜながら、フマル酸モノクロリドモノエチルエステル2.3g, ジクロロメタン3mlの溶液を30分間に滴下する。反応液を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去すると、3-[ $\text{H}-[4\text{-クロロ}-2-(\alpha\text{-ヒドロキシベンジル})\text{フェニル}]-\text{H}-(2\text{-フェニルエチル})\text{カルバモイル}$ ]アクリル酸エチルの油状物5gを得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu_{\text{MAX}}^{\text{NaCl}}$   $\text{cm}^{-1}$

3400(OH), 1720(COOEt), 1660

(>HCO), 1620( $-\text{CH}=\text{CH}-$ )

ここで得られた油状物5gをエタノール50mlに溶解し、炭酸カリウム1.5gを加え、室温で3時間かきまぜる。反応液を濃縮し、水を加えて

質量スペクトル:

( $m/e$ ) 463, 465 ( $M^+$ )

実施例/4

7-クロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3,5-ジヒドロ-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3 $\alpha$ -酢酸エチル, および7-クロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3,5-ジヒドロ-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3 $\beta$ -酢酸エチルの製造

実施例/1に記載した3-(2-ベンゾイル-4-クロロフェニルカルバモイル)アクリル酸エチル10gをメタノール150mlに懸濁し、氷冷下にかきまぜながら、水酸化ナトリウム1.5gを約1時間に加える。反応液を濃縮し、水を加え酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去すると、3-[ $\text{H}-[2-(\alpha\text{-アセトキシベンジル})-4\text{-クロロフェニルカルバモイル}]$ アクリル酸エチルの結晶7.5gを得る。

特開昭57-35576(14)

酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去後、得られた粗生成物を、シリカゲル150gを用いてカラムクロマトグラフィで分離する。トルエン-酢酸エチル(50:1)で溶出すると、最初フラクションから、7-クロロ-3,5-ジヒドロ-1-(2-フェニルエチル)-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3 $\beta$ -酢酸エチルの結晶2.4gを得る。

融点 133~135 $^{\circ}\text{C}$

元素分析値  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{Cl}$

計算値: C 69.89; H 5.65; N 3.02;

Cl 7.64

実験値: C 70.01; H 5.65; N 2.94;

Cl 7.80

ついでトルエン-酢酸エチル(20:1)で溶出したフラクションから、3,4,5 $\beta$ 体の油状物2.1gを得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu_{\text{MAX}}^{\text{NaCl}}$   $\text{cm}^{-1}$

1735(COOEt), 1660(>HCO-)

融点 125~126 $^{\circ}\text{C}$

質量スペクトル:

( $m/e$ ) 359, 361 ( $M^+$ )

ここで得られた結晶5.5gをピリジン15mlに溶解し、無水酢酸5mlを加え、室温で1時間放置する。反応液を濃縮し、氷水を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を希硫酸で洗い、ついで水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去すると、対応するO-アセチル体の結晶4.2gを得る。

本結晶2gをジメチルホルムアミド12mlに溶解し、水酸化ナトリウム0.52gを加え、室温で30分かきまぜた後、ジエチルアミノエチルプロミド臭酸塩1.7g, ジメチルホルムアミド5mlの溶液を10分間に滴下する。さらに1時間かきまぜた後、氷水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去すると3-[ $\text{H}-[2-(\alpha\text{-アセトキシベンジル})-4\text{-クロロフェニル}]-\text{H}-(2\text{-ジエチルアミノエチルカルバモイル})$ ]アクリル酸エチルの油状物1.8gを得る。

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta$   $\text{CCl}_4$   
ppm

0.98(6H, 三重線,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ),

1.28(3H, 三重線,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ),

2.52(4H, 四重線,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ),

4.20(2H, 四重線,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ),

6.68(2H, 二つの二重線,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ),

ここで得られた油状物1.8gをエタノール25mlに溶解し、炭酸カリウム0.6gを加え、室温で3時間かきまぜる。反応液を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出後、水洗、乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物を、シリカゲル50gを用いてカラムクロマトグラフィーで分離する。ジクロロメタン-メタノール(40:1)で最初に溶出される部分から、7-クロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-3,5-ジヒドロ-5 $\beta$ -フェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの結晶0.4gを得る。

融点 122~124℃

元素分析値  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$

水10mlの溶液に、1N-水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え、室温でかきまぜる。2時間後、1N-塩酸でpH4として濃縮すると、結晶が次第に析出する。結晶をろ取し、水洗すると3,5-ジヒドロ-1-メチル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3-酢酸を得る。

融点 61~65℃

元素分析値:  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4 \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$

計算値: C 57.94; H 5.87; N 5.63

実験値: C 57.95; H 5.78; N 5.59

赤外吸収スペクトル:  $\nu$   $\text{KBr}$   $\text{cm}^{-1}$   
max

1706, 2300~3000( $-\text{COOH}$ ), 1660

(> $\text{HCO}-$ )

#### 実施例/6

3,5-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの製造  
2-アミノベンゾルアルコール1.23g, ジクロロメタン40mlの溶液に、炭酸水素ナトリウム2gを加え、氷冷下、かきまぜながらフマル酸クロリドモノエチルエステル1.8gを少しずつ

特開昭57-35576(15)

計算値: C 65.42; H 6.81; N 6.10;

Cl 7.73

実験値: C 65.60; H 6.71; N 6.23;

Cl 7.77

ついでジクロロメタン-メタノール(20:1)で溶出したフラクションより、3 $\beta$ ,5 $\beta$ 体の油状物0.8gを得る。酢酸塩として結晶化する。

融点 135~137

元素分析値  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl} \cdot 1.5(\text{COOH})_2$

計算値: C 56.60; H 5.77; N 4.72;

Cl 5.97

実験値: C 56.83; H 5.73; N 4.46;

Cl 6.04

#### 実施例/5

3,5-ジヒドロ-1-メチル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3-酢酸の製造

実施例/4で得られる3,5-ジヒドロ-1-メチル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3-酢酸エチル4g, メタノール20ml

加える。室温にもどして3時間かきまぜた後、水に於てジクロロメタンで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後濃縮すると、3-(N-(2-ヒドロキシメチルフェニル)カルバモイル)アクリル酸エチルの結晶2gを得る。エタノールから再結晶する。

融点 135.5~136℃

元素分析値  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$

計算値: C 62.23; H 6.05; N 5.61

実験値: C 62.79; H 6.02; N 5.81

ここで得られた結晶1gをエタノール50mlに溶解し、室温で炭酸カリウム0.56gを加えてかきまぜる。9時間後、エタノールを約半量に濃縮し、ついで水を加えて酢酸エチルで抽出する。抽出液は水で洗い乾燥する。溶媒を留去すると3,5-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの結晶0.12gを得る。エーテルから再結晶する。

融点 95.5~96℃

元素分析値  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$

計算値: C 62.63; H 6.05; N 5.61

実験値: C 62.65; H 5.97; N 5.83

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta$  CDC1<sub>3</sub>  
ppm

1.21 (3H, 三重線,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ),

2.5~3.4 (2H, 多重線,  $-\text{CH}_2-\text{CO}$ ),

4.15 (2H, 四重線,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ),

4.4~5.1 (3H, 多重線,  $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{O}$ ,

および  $\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_2-$ ), 9.45 (1H, 一重線,  $-\text{NH}-$ )

#### 実施例/7

1-ベンジル-3,5-ジヒドロ-5-メチル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの製造

2-( $\alpha$ -ヒドロキシエチル)アニリン 3.2 g を、酢酸 50 ml に溶解し、ベンズアルデヒド 2.8 g を加え、氷冷下かきまぜながら水素化ホウ素ナトリウム 1.2 g を約 30 分で加える。反応液を氷水中にあげて、酢酸エチルで抽出し、有機層を希水酸化ナトリウム水溶液で 3 回洗った後、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去す

メチル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3-酢酸エチル 5.0 g を得る。酢酸エチル- $\alpha$ -ヘキサンから再結晶する。

融点 118~120°C

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>

計算値: C 71.37; H 6.56; N 3.95

実験値: C 71.19; H 6.56; N 4.11

#### 実施例/8

1-ベンジル-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-3,5-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3-酢酸エチル

実施例/7における出発原料の 2-( $\alpha$ -ヒドロキシエチル)アニリンの代わりに、4-クロロ-2-(2-クロロ- $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)アニリンを用い、実施例/7と同様の操作により 1-ベンジル-4-クロロ-2-(2-クロロ- $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)アニリンを油状物として得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu$  Max  $\text{cm}^{-1}$

特開昭57-35576(16)

ると、油状物として 1-ベンジル-2-( $\alpha$ -ヒドロキシエチル)アニリン 5 g を得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu$  Max  $\text{cm}^{-1}$

3400(OH)

ここで得られた本油状物をジクロロメタン 40 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 3 g を加え、氷冷下かきまぜながら、フマル酸クロリドモノエチルエステル 4.7 g を少しずつ加える。40 分後、反応液を水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去すると 3-(1-ベンジル-1-(2-( $\alpha$ -ヒドロキシエチル)フェニル)カルバモイル)アクリル酸エチル 6 g を油状物として得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu$  Max  $\text{cm}^{-1}$

3400(OH), 1720(COOEt), 1660

(>NCO), 1620( $-\text{CH}=\text{CH}-$ )

ここで得られた本油状物 6 g を、エタノール 70 ml に溶解し、炭酸ガリウム 1.2 g を加え室温で 3 時間かきまぜる。反応液を濃縮し、水を加え酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥後、溶媒を留去すると、1-ベンジル-3,5-ジヒドロ-5-

3400(OH)

質量スペクトル

(m/e) 357, 359, 361(M<sup>+</sup>)

ここで得られた化合物から、実施例/7と同様の操作により、フマル酸クロリドモノエチルエステルを反応させることにより 3-(1-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(2-クロロ- $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)フェニル)カルバモイル)アクリル酸エチルを油状物として得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu$  Max  $\text{cm}^{-1}$

3400(OH), 1720(COOEt), 1660

(>NCO), 1620( $-\text{CH}=\text{CH}-$ )

得られた化合物を実施例/7と同様の操作に付し目的物を得る。

融点 126~127°C

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>Cl

計算値: C 64.47; H 4.79; N 2.89;

Cl 14.64

実験値: C 64.67; H 4.65; N 2.91;

Cl 14.51

# 実施例 9

1-ベンジル-3,5-ジヒドロ-5,5-ジメチル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの製造

ヨウ化メチル 23.5g, マグネシウム 4g, 無水エーテル 80ml から調製されたメチルマグネシウムヨウ化ド溶液に、氷冷下、アントラニル酸メチルエステル 5g, 無水エーテル 50ml の溶液を少しずつ加えていく。加え終った後、2時間還流する。冷後、塩化アンモニウム水溶液で分解した後、エーテルで抽出する。水洗、乾燥後、エーテルを留去すると 2-( $\alpha$ -ヒドロキシイソプロピル)アニリン 5.5g を油状物として得る。

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta$   $\text{CCl}_4$  ppm

1.60(6H, 一重線,  $\text{X} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ )

本油状物 1.2g を、酢酸 20ml に溶解し、ベンズアルデヒド 1.1g を加え、氷冷下かきまぜながら水酸化ナトリウム 0.45g を加える。反応液を氷水中にかけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を希水酸化ナトリウム水溶液で 3 回洗つか

ここで得られた化合物 1.3g をエタノール 20ml に溶かし、炭酸カリウム 1.0g を加え室温でかきまぜる。1 時間後、50ml の水を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去すると 1-ベンジル-3,5-ジヒドロ-5,5-ジメチル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3-酢酸エチル 0.6g を得る。

融点 105~106℃

元素分析値  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4$

計算値: C 71.91; H 6.86; N 3.81

実験値: C 72.03; H 6.83; N 3.81

## 実施例 10

3,5-ジヒドロ-5,5-ジメチル-1-イソプロピル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの製造

実施例 9 における原料のベンズアルデヒドの代わりにアセトンを用い、実施例 9 と同様の操作により 3-イソプロピル-2-( $\alpha$ -ヒドロキシイソプロピル)アニリンを油状物として得る。

特開昭 57- 35576 (17)

後、水洗、乾燥する。溶媒を留去すると油状物として 3-ベンジル-2-( $\alpha$ -ヒドロキシイソプロピル)アニリン 1.3g が得られる。

赤外吸収スペクトル:  $\nu$   $\frac{\text{Max}}{\text{cm}^{-1}}$

3380(OH)

核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta$   $\text{CCl}_4$  ppm

1.50(6H, 一重線,  $\text{X} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ ),

4.18(2H, 一重線,  $\text{NHCH}_2\text{Ph}$ )

ここで得られた化合物 1g をジクロロメタン 20ml に溶かし、炭酸水素ナトリウム 1.2g を加えた溶液に室温で少しずつフマル酸クロリドモノエチルエステル 0.8g, ジクロロメタン 30ml の溶液を加える。反応液は水洗した後、乾燥する。溶媒を留去すると 3-(3-ベンジル-4-(2-( $\alpha$ -ヒドロキシイソプロピル)フェニル)カルバモイル)アクリル酸エチル 1.3g を油状物として得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu$   $\frac{\text{Max}}{\text{cm}^{-1}}$

3400(OH), 1720(COOEt), 1660

(>HCO), 1620( $-\text{HC}=\text{CH}-$ )

赤外吸収スペクトル:  $\nu$   $\frac{\text{Max}}{\text{cm}^{-1}}$

3400(OH)

ここで得られた化合物を用い、実施例 9 と同様の操作によりフマル酸クロリドモノエチルエステルを反応させることにより 3-(3-(2-( $\alpha$ -ヒドロキシイソプロピル)フェニル)-4-イソプロピルカルバモイル)アクリル酸エチルを油状物として得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu$   $\frac{\text{Max}}{\text{cm}^{-1}}$

3400(OH), 1720(COOEt), 1660

(>HCO), 1620( $-\text{CH}=\text{CH}-$ )

得られた化合物を、実施例 9 と同様の操作に付し目的物を油状物として得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu$   $\frac{\text{Max}}{\text{cm}^{-1}}$

1730(COOEt), 1670(>HCO)

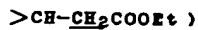
核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta$   $\text{CCl}_4$  ppm

1.0~1.8(12H, 多重線,  $\text{X} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$  と

$\text{H}-\text{CH}-\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ ), 3.8~4.8(4H, 多重線,

$-\text{CH}_2\text{CH}_3$  と  $-\text{CHCH}_2\text{COOEt}$  と

$\text{H}-\text{CH}-\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ ), 2.6(2H, 多重線,



質量スペクトル:

(m/e) 319 (M<sup>+</sup>)

実施例2/

3,5-ジヒドロ-1-イソプロピル-5,5-ジフェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの製造

実施例1/2における原料、メチルマグネシウムヨウジドの代わりに、フェニルマグネシウムブロミドを用い、実施例1/2と同様の操作により2-(α-ヒドロキシ-α-フェニル)ベンジルアニリンを得る。

融点 119~120℃

質量スペクトル

(m/e) 275 (M<sup>+</sup>)

ここで得られた化合物に、実施例1/2におけるベンズアルデヒドの代わりにアセトンを反応させ、N-イソプロピル-2-(α-ヒドロキシ-α-フェニル)ベンジルアニリンを得る。

質量スペクトル

(m/e) 317 (M<sup>+</sup>)

ここで得られた化合物に、実施例1/2と同様の操作によりアクリル酸クロリドモノエチルエステルを反応させ、3-[N-(2-(α-ヒドロキシ-α-フェニルベンジル)フェニル)-N-イソプロピルカルバモイル]アクリル酸エチルを油状物として得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>

3350(-OH), 1720(-COOEt), 1660

(&gt;N-CO-)

得られた化合物を実施例1/2と同様の操作に付し目的物を得る。

融点 169~170℃

元素分析値 C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>

計算値: C 75.82; H 6.59; N 3.16

実験値: C 75.94; H 6.62; N 3.53

質量スペクトル

(m/e) 443 (M<sup>+</sup>)

代理人 弁護士 松 居 祥 二

## 手 続 補 正 書 (自発)

昭和55年 9月24日

特許庁長官殿

## 1. 事件の表示

昭和55年特許願第99003号

## 2. 発明の名称

4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸誘導体およびその製造法

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 大阪市東区道修町2丁目27番地

名 称 (293) 武田薬品工業株式会社

代表者 ~~中西新兵衛~~

倉 林 育 四 郎

## 4. 代 理 人

住 所 大阪市淀川区下本町2丁目17番85号

武田薬品工業株式会社 大阪工場内

氏 名 弁護士(5844) 松 居 祥 二

東京港路先(特許法規定) 電話 278-2219

## 5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

## 6. 補正の内容

(a) 明細書第68頁第18行の後に以下の記載を挿入する。

(以下余白)

## 実施例 22

7-クロロ-3,5-ジヒドロ-5,5-ジフェニル-1-イソプロピル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3-酢酸エチルの製造

フェニルブロミド 19g, マグネシウム 2.6g, 無水エーテル 100ml から調製されたフェニルマグネシウムブロミド溶液に、氷冷下、2-アミノ-5-クロロベンゾフェノン 10g, 無水エーテル 100ml の溶液を少しずつ加えていく。加え終った後、1時間還流する。冷後、塩化アンモニウム水溶液で分解した後、エーテルで抽出する。水洗、乾燥後、エーテルを留去すると2-ジフェニルメタンカルビニル-4-クロロアニリン 1.2g を得る。

融点 112~114℃

本結晶 2g を酢酸 60ml に溶解し、アセトン 0.75g を加え、氷冷下かきまぜながら水素化ホウ素ナトリウム 0.37g を加える。30分後、反応液を氷水中にかけ、酢酸エチルで抽出し、有機

ル 1.8g を得る。

融点 158~154℃

元素分析値  $C_{32}H_{28}ClNO_4$

計算値: C 78.06; H 5.86; N 2.66; Cl 6.74

実験値: C 78.28; H 5.27; N 2.59; Cl 7.08

## 実施例 23

1-ベンジル-7-クロロ-8,5-ジヒドロ-5,5-ジフェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-8-酢酸エチルの製造

実施例 22 において用いられたアセトンの代わりにベンズアルデヒドを用い、実施例 22 と同様の操作により目的物を得る。

融点 158~159℃

元素分析値  $C_{32}H_{28}ClNO_4$

計算値: C 78.06; H 5.86; N 2.66; Cl 6.74

実験値: C 78.28; H 5.27; N 2.59; Cl 7.08

## 実施例 24

1-ベンジル-8,5-ジヒドロ-5,5-ジフェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-8-酢酸エチルの製造

層を希水酸化ナトリウム水溶液で3回洗った後、水洗、乾燥する。溶媒を留去すると、N-イソプロピル-2-ジフェニルメタンカルビニル-4-クロロアニリンの結晶 2g を得る。

融点 108~109℃

本結晶 2g をジクロロメタン 30ml に溶かし、炭酸水素ナトリウム 1.5g を加えた溶液に、室温でフマル酸クロリドモノエチルエステル 1.2g、ジクロロメタン 20ml の溶液を少しずつ加える。反応液は水洗した後、乾燥する。溶媒を留去すると3-(N-イソプロピル-N-(2-ジフェニルメタンカルビニル-4-クロロフェニル)カルバモイル)アクリル酸エチル 2.5g を油状物として得る。本油状物 2.5g をエタノール 30ml に溶かし、炭酸カリウム 1.5g を加え、室温でかきまぜる。1時間後、100ml の水を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去すると7-クロロ-3,5-ジヒドロ-5,5-ジフェニル-1-イソプロピル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-3-酢酸エチ

実施例 22 において用いられた2-アミノ-5-クロロベンゾフェノンの代わりに、2-アミノベンゾフェノンを、アセトンの代わりにベンズアルデヒドをそれぞれ用い、実施例 22 と同様の操作により目的物を得る。

融点 189~191℃

元素分析値  $C_{32}H_{29}NO_4$

計算値: C 78.18; H 5.95; N 2.85

実験値: C 77.89; H 5.81; N 2.78

## 実施例 25

1-シクロヘキシル-8,5-ジヒドロ-5,5-ジフェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-8-酢酸エチルの製造

実施例 22 において用いられた2-アミノ-5-クロロベンゾフェノンの代わりに、2-アミノベンゾフェノンを、アセトンの代わりに、シクロヘキサノンをそれぞれ用い、実施例 22 と同様の操作により目的物を得る。

融点 155~156℃

元素分析値  $C_{31}H_{33}NO_4$

計算値: C 76.99; H 6.88; N 2.90

実験値: C 76.80; H 6.96; N 2.91

## 実施例 26

7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-8,5-ジヒドロ-1-イソプロピル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-8-酢酸エチルの製造

4-クロロ-2-(2-クロロ- $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)アニリン 2g、酢酸 50 ml の溶液にアセトン 8 ml を加え、氷冷下かきまぜながら水素化ホウ素ナトリウム 0.42 g を加える。1 時間後、反応液を氷水中にあげ、酢酸エチルで抽出する。有機層は希水酸化ナトリウム水溶液で洗った後、水洗、乾燥する。溶媒を留去すると N-イソプロピル-2-(2-クロロ- $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)-4-クロロアニリン 2.8 g を油状物として得る。本油状物 1.15 g をジクロロメタン 20 ml に溶かし、炭酸水素ナトリウム 0.8 g を加えた溶液に、室温でアムル酸クロリドモノエチルエステル 0.5 ml、ジクロロメタン 5 ml の溶液を、少しづつ加え

る。2 時間後、反応液に水 20 ml を加えて 3 回洗う。乾燥後、ジクロロメタンを留去すると、8-(N-イソプロピル-N-(2-(2-クロロ- $\alpha$ -ヒドロキシ)ベンジル-4-クロロフェニル)カルバモイル)アクリル酸エチル 1.6 g を油状物として得る。本油状物をエタノール 80 ml に溶解し、炭酸カリウム 1 g を加え、室温でかきまぜる。8 時間後、100 ml の水を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去すると、7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-8,5-ジヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-8-酢酸エチル 1.5 g を油状物として得る。

赤外吸収スペクトル:  $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}}$   $\text{cm}^{-1}$  1780, 1670質量スペクトル: ( $m/e$ ) 485, 487, 489 ( $M^+$ )

## 実施例 27

7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-8,5-ジヒドロ-1-メチル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2(1H)-オン-8-酢酸エチルの製造

実施例 26 における N-イソプロピル-2-(2-クロロ- $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)-4-クロロアニリンの代りに、N-メチル-2-(2-クロロ- $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)-4-クロロアニリンを用い、同様の操作により目的物を得る。本品はジアステレオマーの混合物である。

赤外吸収スペクトル:  $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}}$   $\text{cm}^{-1}$  1780 (エステル), 1680 (アミド)質量スペクトル: ( $m/e$ ) 407, 409, 411 ( $M^+$ )核磁気共鳴吸収スペクトル:  $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CCl}_4}$  8.00 と8.42 (3H, N-CH<sub>3</sub>), 5.98 と 6.20 (1H, C<sub>5</sub> 位の水素)

以 上